

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. J. Dengler

**Untersuchungen über die gleichzeitige
Durchführung des Bromsulphthaleintestes,
der oralen Glukosebelastung
und der intravenösen Cholecystographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Margrit Sähn
aus Lich

Gießen 1969

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. J. Dengler

**Untersuchungen über die gleichzeitige
Durchführung des Bromsulphthaleintestes,
der oralen Glukosebelastung
und der intravenösen Cholecystographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Margrit Sähn
aus Lich

Gießen 1969



Dekan: Prof. Dr. H. Rettig
Referent: Prof. Dr. H. J. Dengler
Korreferent: Prof. Dr. H. Dost

Inhaltsverzeichnis

A: <u>Einleitung</u> : Erklärung der Fragestellung im Hinblick auf Probleme der Poliklinik	1
B: <u>Hauptteil</u> : Vorbereitung, Ausführung und Auswertung der vorgesehenen Untersuchungen	3
I. Patientenauswahl	3
II. allgemeine Versuchsbedingungen	5
III. Methode	8
a) Bromsulphthaleintest	8
b) orale Glukosebelastung	13
c) intravenöse Cholangiographie	18
IV. Versuchsanordnung	19
a) Bromsulphthaleintest mit Wiederholung	19
b) Bromsulphthaleintest und orale Glukosebelastung	20
c) intravenöse Cholangiographie und orale Glukosebelastung	21
V. experimentelle Ergebnisse	22
a) des Bromsulphthaleintestes und seiner Wiederholung	22
b) des Bromsulphthaleintestes und der gleichzeitigen Glukosebelastung	24
c) der Glukosebelastung während der Cholangiographie	27
VI. statistische Auswertung und Diskussion	30
a) des Bromsulphthaleintestes und seiner Wiederholung	30
b) des Bromsulphthaleintestes und der gleichzeitigen Glukosebelastung	32
c) der Glukosebelastung während der Cholangiographie	36
C: <u>Schluß</u> : Zusammenfassung	40
D: <u>Literaturverzeichnis</u>	41

A: Erklärung der Fragestellung im Hinblick auf
Probleme der Poliklinik

Die vorliegende Arbeit entstand aus der Notwendigkeit heraus, eine Rationalisierung im Ablauf der poliklinischen Ambulanz zu schaffen. Die Vielzahl der neuen Patienten vermehrt sich täglich um diejenigen, die sich noch mehrfach zu weiteren diagnostischen Untersuchungen einfinden sollen. Zu der langen Wartezeit kommt für den Kranken die Unannehmlichkeit hinzu, jeden Morgen aufs neue nüchtern bleiben zu müssen. Die einzelnen Verfahren erstrecken sich über ein beziehungsweise zwei Stunden und länger, wobei der Betroffene häufig nur zu Anfang und Ende des jeweiligen Testes benötigt wird. Es wäre also günstig, könnte die Zwischenzeit in der Ambulanz mit anderweitigem diagnostischen Vorgehen ausgefüllt werden. Eine mögliche Rationalisierung wäre demnach nicht nur im Sinne des Personals sondern auch im Interesse des Patienten.

Aus diesem Grunde haben wir drei wichtige Untersuchungsmethoden, die zur Krankheitsfindung häufig gleichermaßen benötigt werden, ausgewählt, um zu prüfen, ob diese diagnostischen Schritte simultan durchführbar sind, ohne daß dadurch Veränderungen der Ergebnisse auftreten.

Es sollte sich also um verschiedene Tests handeln, die in vielen Fällen bei demselben Patienten durchgeführt werden müssen. Das Vorliegen bestimmter Krankheitserscheinungen sollte zum Anlaß genommen werden, nach möglichen weiteren Störungen zu forschen. Als Beispiel sei angeführt, daß eine diabetische Stoffwechsellaage Ursache für eine Fettleber sein kann. Hierbei würde neben der Kohlenhydratstoffwechselprüfung eine Leberuntersuchung notwendig werden.

Weiter konnte mehrfach beobachtet werden, daß Gallensteinträger häufig auch eine frühdiabetische Stoffwechselanomalie haben. (21) In diesen Fällen wäre also neben der Röntgenaufnahme zum Steinnachweis eine prophylaktische Beobachtung des Kohlehydratstoffwechsels unter Belastung angezeigt. Könnte von beiden langwierigen Tests gleichzeitig ein Ergebnis erzielt werden, stellte dies eine beachtliche Zeitersparnis dar.

Als erste Untersuchungsmethode wurde der Bromsulphthaleintest ausgewählt. Die methodische Vereinfachung der Probe mit nur zwei Blutentnahmen, die eine vor der Farbstoffinjektion, die andere nach 60 min mit der Angabe des Farbstoffgehaltes in mg % erlaubt eine diagnostisch völlig ausreichende Aussage. Diese zuverlässige Bestimmung, die sich als wenig belastend für Labor und Patienten erwiesen hat, gehört heute zur Routinediagnostik.

Zum anderen handelt es sich um die orale Glukosebelastung. Die einfachste praktikable Suchmethode für den manifesten Diabetes stellt die Harnzuckerbestimmung mit enzymatischen Teststreifen dar; dies reicht jedoch nur zur groben Information. Wegen der Schwere der Diabetesspätfolgen sollte auch bei dem geringsten Verdacht, der sich manchmal nur auf eine mögliche familiäre Belastung aufgrund der Anamnese stützt, ein technisch aufwendigeres diagnostisches Verfahren angewandt werden. Es stehen mehrere Laboruntersuchungen zur Verfügung. Wir entschieden uns für die orale Glukosebelastung.

An dritter Stelle wurde das intravenöse Cholecystogramm mit Biligraphin forte in die Untersuchungsreihe einbezogen.

B: Vorbereitung, Ausführung und Auswertung der vorgesehenen Untersuchungen

I. Patientenauswahl

Da sowohl der Bromsulphthaleintest wie auch die Glukosebelastung als Suchreaktion für latente Erkrankungen der Leber oder des Kohlehydratstoffwechsels dienen, man also bei ihrer Erstanwendung höchstens die Vermutung einer pathologischen Veränderung ohne zunächst faßbare Ergebnisse hat, wurde keine besondere Patientenauswahl getroffen, um einigermaßen vergleichbare Verhältnisse zu gewinnen, wie sie dem breiten Patientenangebot der Poliklinik entsprechen. Die Versuche wurden also bei Personen durchgeführt, die sich entweder wegen bereits bekannter Störungen der Leberfunktion, des Kohlehydratstoffwechsels und des Verdachtes auf Gallensteine oder wegen Erkrankungen ganz anderer Organfunktionen, wie beispielsweise Lungen- und Nierenaaffektionen, in stationärer Behandlung befanden.

Das Alter der Versuchspersonen sollte ebenfalls recht unterschiedlich sein, um möglicherweise altersbedingte Abweichungen auszuschalten. Es fehlen lediglich Angaben über Kinder und Jugendliche. Die Untersuchungen bezogen sich somit auf die Altersgruppe zwischen 23 und 83 Jahren.

Ausgeschlossen wurden lediglich Kranke, die sich in so schlechtem Allgemeinzustand befanden, daß kein zusätzliches diagnostisches Vorgehen erlaubt war.

Für die Tests mit Bromthalein kamen keine Probanden in Frage bei denen der Serumbilirubinspiegel über die Norm erhöht war, da eine Hyperbilirubinämie die Farbstoffeliminierung hemmt. Der Verfasser hielt

sich an die Empfehlung von Lindner (26), die Probe bei einem Bilirubinspiegel über 1,8 mg/100 ml Serum nicht mehr durchzuführen.

Bei Patienten mit einer allergischen Genese oder anamnestisch belegten Bereitschaft zu allergischen Reaktionen (Asthma bronchiale, Pollinosen, allergisches Exanthem usw.) wurde wegen noch ausführlich zu erwähnender Gefahren von der Verwendung von Bronthalein Abstand genommen.

Bei bekannten Diabetikern wurde selbstverständlich keine Glukosebelastung durchgeführt, um bei ihnen keine unnötigen Blutzuckerschwankungen hervorzurufen, die zu möglichen Schwierigkeiten in der zum Teil bereits eingeleiteten Therapie hätte führen können.

Im Hinblick auf die Cholangiographie wurde ebenfalls keine Auswahl getroffen. Bei Kranken, bei denen der Verdacht auf Gallensteine bestand, wurde zusätzlich mit Ausnahme der Diabetiker eine Glukosebelastung angesetzt. Hier mußte nachträglich in einigen Fällen der Versuch abgebrochen werden, da während oder nach der intravenösen Gabe von Biligrachin forte das Zuckerwasser erbrochen wurde.

II. allgemeine Versuchsbedingungen

Um Ergebnisse erzielen zu können, die miteinander vergleichbar sind, ist es notwendig, Voraussetzungen zu schaffen, die auch bei Wiederholung streng eingehalten werden müssen. Derartige Bedingungen sind Ruhe und Nüchternheit.

Es wurden bereits mehrfach Untersuchungen durchgeführt, um zu klären, ob körperliche Belastung auf den Ausfall des Bromsulphthaleintestes Einfluß nimmt. Die Wirkungsweise der körperlichen Belastung darauf ist schwer zu überblicken. Culbertson und Mitarbeiter (12) sowie Hötzl (17) vertreten die Ansicht, daß die Leberdurchblutung allein im Stehen um 40 % abnimmt. Wie lange dieser Effekt anhält ist nicht geklärt.

Dagegen glaubt Ritter (38) nicht an eine Bromthalein-Retentionserhöhung infolge körperlicher Beanspruchung; er stützt sich dabei auf die Untersuchungen von Wolf (58) und Kutt (26). Die wohl umfangreichsten Prüfungen dieser Frage führten Schleusing (43) und Südhor (46) durch. Auch sie widersprechen der Behauptung, daß körperliche Belastung die Durchblutung und Leistungsfähigkeit der Leber beeinträchtigt. Sie sehen sogar in der Bewegung während des Versuches eventuell eine Möglichkeit, den Bromsulphthaleintest noch empfindlicher zu gestalten.

Für die Durchführung der Glukosebelastung ist die körperliche Ruhe wohl von größerer Bedeutung, da es allgemein bekannt und bewiesen ist, daß körperliche Betätigung den Kohlehydratstoffwechsel anregt. (15)

Aber auch seelisch belastende Situationen sollten nach Möglichkeit ausgeschaltet werden, da Erregungszustände sich in Form einer

adrenergischen Reaktion mit Leberglycogenmobilisation auswirken können.

Die Einhaltung körperlicher Ruhe fiel bei den Versuchsanordnungen des Bromsulphthaleintestes sowie der Glukosebelastung nicht schwer, da die jeweiligen Blutentnahmen am Bett erfolgen konnten. Das war jedoch nicht möglich bei der Glukosebelastung, die gleichzeitig mit der Cholangiographie vorgenommen wurde. Dazu war es nötig, sich in den täglichen Routinebetrieb der Röntgenabteilung einzuordnen; das bedeutete, die zu Untersuchenden mußten sich nach jeder Röntgenaufnahme wieder in den Warteraum zurückbegeben. Um von den geforderten Bedingungen nicht allzu stark abzuweichen, ließen wir sie sich dort wenigstens zwischenzeitlich hinlegen.

Vor der Testdurchführung sowohl der Bromsulphthaleinprobe als auch der Glukosebelastung soll eine Nüchternperiode von 12 Stunden eingehalten werden. In dieser Zeit darf weder gegessen, getrunken noch geraucht werden.

An diese Forderung haben wir uns gehalten, obwohl der Mendeloffsche Arbeitskreis (32) in Boston bei Untersuchungen mit Bromsulphthalein Ergebnisse erzielte, die relativ unabhängig von Nahrungsaufnahme waren.

Bereits Traugott (48) wies darauf hin, daß im Hinblick auf die Funktionsprüfung des Kohlehydratstoffwechsels die Bedingung "nüchtern" nicht als einheitlich anzusehen ist, da die vorausgegangene Ernährung eine entscheidende Rolle spielt. Aus seinen Arbeiten geht hervor, "daß die erste Dextrosegabe die Leberzellfunktion derart beeinflußt, daß eine Mehrleistung der Zelle bezüglich der weiteren Zuckerwertung resultiert". Die Schlußfolgerung hieraus besagt, daß der Nüchternperiode mindestens drei Tage lang eine Normalkost mit ausreichender

Kohlehydratzufuhr vorausgehen muß. (10, 11)

Da Nikotin zu einer Adrenalin-ausschüttung im Nebennierenmark führt und somit glykogenolytisch wirken kann, hat das Rauchen vor und während der Belastung zu unterbleiben.

Für die Kontrastmitteldarstellung der Galle ist ebenfalls Nüchternheit erwünscht, doch nicht in gleicher Strenge gefordert. Es sollen dadurch lediglich Überlagerungen infolge größerer Mengen Darminhaltes nach Möglichkeit vermieden werden, deshalb sollte auch die vorausgehende Kost weitgehend schlackenarm und blähungswidrig sein. Um einheitliche Versuchsbedingungen voraussetzen zu können, wurde von allen Probanden in gleicher Weise Ruhe und Nüchternheit gefordert. Das Rauchen war allgemein untersagt.

III. Methode

a) Bromsulphthaleintest

Der Bromsulphthaleintest ist ein chromodiagnostisches Untersuchungsverfahren, das 1925 von Rosenthal und White (40) in den klinischen Gebrauch eingeführt wurde. Inzwischen hat dieser Test, dank seiner leichten Anwendungs- und Auswertungsweise sowie der hohen Leberspezifität, einen festen Platz in der Leberdiagnostik eingenommen.

Mit Bromsulphthalein können zwei getrennte Vorgänge, die fließend in einander übergehen, geprüft werden: die Elimination aus dem Blutstrom und die Exkretion; erstere als Zeichen der intrazellulären Aufnahmekapazität, die zweite als Beweis für einen Stoffwechselvorgang. (35)

Der besondere Wert liegt in der Erfassung latenter Hepatopathien. (44) Der Ausfall des Testes hängt von der Schwere der Schädigung ab. Der Bromsulphthaleintest kann der Verlaufskontrolle zur Beurteilung von Therapieerfolgen dienen. (5) Es handelt sich auch bei der Erkennung der Fettleber um die einzige einigermaßen brauchbare Funktionsprobe. Der Grad der Treffsicherheit lag in einer von Kuhlmann und Riegel durchgeführten Untersuchungsreihe an 250 bioptisch gesicherten Lebercirrhosen bei 80% richtig positiven Ergebnissen. (25) Zahlreiche Autoren (39, 18, 34, 53) billigen dem Bromsulphthaleintest den höchsten Grad von Leberspezifität zu. Diese erklärt Bennhold (4) mit dem Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen an die Serum-Eiweiß-Körper. Die Ausscheidung dieses Farbstoffes über die Niere ist mit 0,5% so gering, daß sie vernachlässigt werden kann.

Vor Testbeginn versuchte der Verfasser, anhand eines Literaturstudiums zwei wich-

tive Fragen zu klären: erstens die Reproduzierbarkeit und zweitens die Sensibilisierungsgefahr.

Die Ansichten namhafter Autoren über das Wiederholungsintervall stimmen nicht genau überein. Cohen und Mitarbeiter (10) fanden keine Abweichungen der Ergebnisse, nachdem sie den gleichen Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen Bromsulphthalein gespritzt hatten. Auch Pezold und Kessel (55) sprachen sich nach umfangreichen Leber-Clearanceuntersuchungen für eine zeitlich uneingeschränkte Reproduzierbarkeit aus.

Die Arbeitsgruppe um Mendeloff (32) hat unter stets gleichen Bedingungen eine einwandfreie Reproduzierbarkeit des Ausfalls über ein ganzes Jahr nachgewiesen; an der gleichen Versuchsperson wurden jeweils bis zu fünf Testen innerhalb von zwölf Monaten vorgenommen.

Wildhirt (55) empfiehlt eine Woche Differenz zwischen den einzelnen Injektionen "aus Gründen der nicht genau überschaubaren Speicherungsverhältnisse des Bromthaleins". (54)

Kreutz (24) dagegen hält eine Pause von 48 Stunden für ausreichend. Die gleiche Meinung vertritt Ritter. (38) Im Rahmen einer Dissertationsarbeit (26) ließ er 148 einzelne Bromsulphthaleinteste mit relativ kurzem Wiederholungsintervall durchführen. Betrug die Wartezeit mehr als 48 Stunden wichen beide Werte nicht von der ermittelten Streubreite ab. Eine vorzeitige Wiederholungsgabe sei jedoch auf eine noch mit der Farbstoffausscheidung belastete Leber getroffen. Konitzer (22) hingegen lehnt den Begriff der Sättigung mit nachfolgendem Farbstoffrückstau ab, er injiziert bereits nach 45 Minuten erneut.

Die verhältnismäßig lange Dauer bis zur endgültigen Farbstoffeliminierung führt

Ritter (38), ebenso wie Lorber und Shay (29), auf das Vorliegen eines enterohepatischen Kreislaufes des Bromsulphthaleins (13) zurück. Den Beweis dafür sehen sie in der anhaltenden Radioaktivität über der Leber, wenn nach Gabe von radioaktivmarkiertem Bromsulphthalein, dieses im Serum nicht mehr nachweisbar ist. Entsprechende Tierversuche führten Brauer und Pessotti (7) durch. Braun, Mex und Pezold (8) widersprechen der Annahme eines enterohepatischen Kreislaufs dieses Farbstoffs.

In der vorliegenden Versuchsanordnung wurde vorsorglich das geforderte Zeitintervall von 48 Stunden eingehalten, um die Genauigkeit der Resultate nicht durch eine mögliche Sättigung der Bromsulphthalein aufnehmenden Lebermechanismen zu gefährden.

Die Liste der Autoren, die über allergische Reaktionen (33, 41, 15), anaphylaktischen Schock (9, 1, 31) oder gar tödlichen Ausgang (50, 23, 27) nach Anwendung von Bromsulphthalein berichten, erscheint lang. Insgesamt wird in der Literatur bis 1967 über 10 Todesfälle und 20 schwere Zwischenfälle berichtet, abgesehen von dem wohl wesentlich häufigeren Vorkommen von lokalen allergischen Reaktionen wie Thrombosen und Phlebitiden oder allgemeiner Übelkeit und Brechreiz. In Anbetracht der routinemäßigen Durchführung kann die Zahl der letalen Zwischenfälle jedoch als gering angesehen werden. (37, 54) Wildhirt nimmt in zwei Publikationen (54, 56) zum Risiko des Bromsulphthaleintestes Stellung. Er rät, vor der Durchführung nach einer allergischen Diathese zu forschen und gegebenenfalls die Prüfung zu unterlassen. Bei einer früheren schlecht vertragenen Injektion ist die Wiederholung absolut kontraindiziert.

Die orientierende intracutane Testung wird heute

allgemein als nicht genügend verlässlich angesehen. Nach Kothe (23) stellt Bromsulphthalein ein Hapten dar, das erst in Verbindung mit einem Trägerprotein Vollantigencharakter erhält; der Vortest könnte also eine Sensibilisierung erzeugen. (49)

Als vorbeugende Maßnahme soll lediglich ein Prednisonpräparat zur sofortigen intravenösen Verabreichung griffbereit sein (56) und die Farbstofflösung langsam injiziert werden. (36, 51)

Bei den vorliegenden Versuchen wurde jeweils eine Ampulle mit 50mg Solu-Decortin-H mitgeführt, die Anwendung wurde jedoch in keinem Fall notwendig. Ein einziger Patient klagte nach der Wiederholungsinjektion über Schmerzen im Bereich der Achselhöhle, die etwa eine Stunde anhielten; äußerlich wurden keine Veränderungen sichtbar. Ein anderes Mal wurden Atembeschwerden während der ersten Spritze angegeben, so daß der Versuch abgebrochen werden mußte; die Luftnot ließ daraufhin sofort nach.

Für die Leberfunktionsprüfung wurde Bromthalein der Firma Merck, Darmstadt, verwandt, ein Dinatriumsalz der Phenoltetrabromphthaleinsulfonsäure in 5%-iger wässriger Lösung, welches im neutralen und sauren Milieu farblos, im alkalischen intensiv rot-violett gefärbt ist. Die Schnelligkeit der Ausscheidung ist abhängig von der Funktion und Durchblutung der Leber.

Nach Entnahme von 10ml Nüchternblut, wurde durch die gleiche Kanüle jeweils 1ml Bromthalein auf 10kg Körpergewicht langsam innerhalb drei Minuten injiziert. Genau 60 min später wurden aus der Kubitalvene des anderen Armes erneut 10ml Blut entnommen. Um Hämolyse zu vermeiden, ließen wir das Blut bei mäßiger Venenstauung direkt in Zentrifugengläser abtropfen. Nach Gerin-

nung wurden die Proben etwa 15 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Dann wurde je 1ml des überstehenden klaren Serums mit 1ml 0,2n Natronlauge versetzt, durchmischt und gegen die Leerprobe in einer 1cm Küvette photometriert. Das Extinktionsmaximum im Eppendorffphotometer liegt bei Filter Hg 578nm. In diesem Bereich sind die Extinktionsdifferenzen zwischen den zu verschiedenen Zeiten abgenommenen Seren am geringsten. (47) Die Berechnung erfolgte nach der Formel:

Extinktion $\times$ 2,43 = μ g Bromthalein/100ml Serum.
Der Faktor 2,43 wurde anhand einer Eichkurve ermittelt.

Zur Herstellung einer Stammlösung wurden 5,00ml Bromthalein, das einer Originalampulle entnommen wurde, mit destilliertem Wasser auf 500,00ml aufgefüllt. Geeignete Verdünnungen der Stammlösung wurden mit 0,2n Natronlauge zu gleichen Teilen gemischt und die Extinktion gegen destilliertes Wasser gemessen. Die Meßwerte werden durch eine Gerade verbunden, die durch den Nullpunkt verläuft.

Konzentration	Extinktion
<u>μg/100ml</u>	<u></u>
0,25	0,100
0,50	0,205
0,75	0,310
1,00	0,410
1,25	0,515
1,50	0,620
1,75	0,730
2,00	0,840

b) orale Glukosebelastung

Bei dem oralen standard-Glukose-Toleranz-Test wurde der Blutzucker enzymatisch bestimmt. Bei exakter Durchführung ist dieses Verfahren relativ aussagefähig. Auf spezielle Schwierigkeiten wird noch genauer hingewiesen.

Die Belastungsprüfung ist recht einfach und findet breite Anwendung in der gezielten Diabetessuche, die zur Zeit immer weiter ausgedehnt wird. Heute werden Patienten beispielsweise mit Myocardinfarkten, hochgradiger Adipositas, Hochdruck oder Fettleber nicht alkoholischer Genese allgemein als diabetes-suspecte Individuen angesehen. Bei ihnen wird ebenso wie bei allen einmalig positiven Resultaten, wie sie häufig durch die Reihenuntersuchungen mit Hilfe der Diabetes-Teststäbchen auftreten, ein differenzierteres diagnostisches Vorgehen zur weiteren Abklärung gefordert. Hierfür stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, von denen der orale Glukose-test mit 50 oder 100g Glukose und der intravenöse Rastinontest die häufigste Anwendung finden.

Beim Stoffwechselgesunden muß der enzymatisch bestimmte Nüchternwert kleiner als 110mg% sein. Für die Routinediagnostik der Ambulanzen sowie beim Praktiker reichen im allgemeinen zwei Bestimmungen aus, der Nüchternblutzucker und der wichtige 2-Stundenwert, der nach der Belastung wieder unter 120mg% absinken muß.

Für wissenschaftliche Beobachtungen und eine genaue Verlaufskontrolle werden mindestens vier Messungen gefordert. Diese Daten stellen besonders in Grenzfällen eine nützliche Ergänzung dar und können auf sechs Abnahmen erweitert werden. Die unterschiedlich zu beurteilenden Blutzuckerbereiche sollen anhand einer Tabelle veran-

schaulicht werden. Bei den Grenzwerten berufen wir uns auf die Angaben der Firma Boehringer (6), deren Testsubstanz verwendet wurde.

<u>Blutentnahmen: nüchtern</u>	<u>30 min</u>	<u>60 min</u>	<u>120 min</u>
Normalbereich: < 110mg%	< 160mg%	< 160mg%	< 120mg%
suspekt: $\geq$ 110	160-180	160-180	120-140
diabetisch: > 110	> 180	> 180	> 140

An dieser Stelle muß kurz erwähnt werden, daß die Glukosetoleranz mit zunehmendem Alter einförmig herabgesetzt wird. Oberhalb des 6. Dezenniums verschiebt sich der Grenzbereich um 13mg% mit jeder Lebensdecade aufwärts, wie bei umfangreichen Kollektivuntersuchungen festgestellt wurde. (2, 16) Die Höhe, in der mit einer tatsächlichen diabetischen Stoffwechsellaage gerechnet werden muß, ist also im Senium heraufzusetzen. Diese Feststellung läßt sich in Übereinstimmung bringen mit der Auffassung, daß es vom 30. Jahr linear ansteigend zum 90. Lebensjahr hin zu einer Reduktion zahlreicher physiologischer Funktionen kommt. (16, 30)

Auch bei der Überprüfung der Kohlehydratstoffwechselfunktion müssen gewisse Gegenindikationen beachtet und Einschränkungen der Aussagekraft gemacht werden. Bei manifestem Diabetes mellitus mit ausgeprägter Symptomatik ist die Belastung kontraindiziert, und bei Fällen, deren Schweregrad nicht primär aus Stoffwechselbilanzuntersuchungen geklärt wurde, kann dieses Verfahren im Einzelfall eine Gefährdung bedeuten. (20)

Die Ergebnisse von Belastungsprüfungen in der Gravidität, bei einer Hyperthyreose oder während Stress-Situationen lassen sich schwer interpretieren. Desgleichen kann die Einnahme zahlreicher Medikamente (Saluretika, Antihypertensiva, Laxantien, Barbitu-

rate usw.) einen nicht sicher zu beurteilenden Einfluß auf den Ausgang des Testes nehmen.

Auch in bezug auf die Glukosebelastung war es notwendig, sich mit der Frage der Reproduzierbarkeit auseinanderzusetzen. Strauzenberg (45) berichtet, daß die Variabilität der Kurvenverläufe ein und desselben Individuums, bei dem unter gleichen Bedingungen Belastungen vorgenommen wurden, beträchtlich ist. Die individuell sehr verschieden rasche Resorption der Glukose aus dem Darm stellt einen großen Unsicherheitsfaktor dar, denn je rascher der Blutzucker ansteigt, desto stärker setzen Gegenregulationen und auch wieder deren Kompensation ein.

Sehr kritisch steht auch Appel (3) den teilweise beachtlichen Abweichungen gegenüber. Er führte an 12 stoffwechselgesunden Versuchspersonen fortlaufend über 6-8 Tage frühmorgens Zuckerbelastungen durch und zeigt damit, daß von einer individuellen Konstanz der Ergebnisse nicht gesprochen werden kann. Besonders eindrucksvoll war hierbei, daß häufig der zweite Versuch ein normales Resultat erbrachte, während die Werte des ersten Testes auf Grund der langanhaltenden Glucosämie als pathologisch angesehen werden konnten.

Auf einem internationalen Kongreß in Kanada 1964 wurde über eine großangelegte Versuchsreihe an 400 Freiwilligen berichtet. (30) Es fand sich dabei ein konstanter Blutzuckerspiegel der ganzen Gruppe über die Dauer eines Jahres; jedoch zeigten sich bei dem Einzelnen wiederum erhebliche Schwankungen. Die Schwankungsbreite ist dabei unabhängig von der Höhe der Blutzuckerwerte. Der Vortragende wies ganz besonders darauf hin, daß der Toleranztest in der Diabetesfrühphase variabel ist, ein normaler Ausfall also keine endgültige Aussagekraft besitzt. Er riet,

in jedem Fall, in dem Verdachtsmomente auf eine latente Erkrankung hinweisen, den Test auch bei negativem Resultat unbedingt zu wiederholen.

Die Glukosebelastung ist also, wie alle biologischen Testverfahren, mit gewissen Unsicherheitsfaktoren behaftet, die dazu führen, daß die Reproduzierbarkeit zu wünschen übrig läßt. Trotzdem kommt Sachsse (42), der bei seinen Arbeiten eine Fehlerquote von 10% ermittelte, zu dem Schluß, daß die einfache orale Glukosebelastung das fundamentale diagnostische Verfahren darstellt, bei dem Aufwand und Ergebnis in der günstigsten Relation zueinander stehen.

Bei unseren Versuchen verabreichten wir den Glukose-50-Probetrunk der Firma F. C. Boehringer, Mannheim. Eine Originalflasche mit 110ml Saft enthält 50g reine Glukose in einer mit Geschmackskorrigentien zubereiteten Form. Diese hat den Vorteil, besser toleriert zu werden als in Wasser oder Tee aufgelöste reine Glukose. Unverträglichkeitserscheinungen, wie sie häufig beobachtet wurden, lassen sich auf diese Weise reduzieren. Nur in einem einzigen Fall wurde nach alleiniger Gabe des Getränkes über Übelkeit und Magenbeschwerden geklagt.

Bisher wurde eine individuelle Belastung mit je 1g Glukose/kg Körpergewicht durchgeführt. Da die Anwendung der fertigen Testsubstanz - der Saft braucht lediglich mit der gleichen Menge Wasser verdünnt zu werden - mögliche Wiegeungenauigkeiten ausschließt, wurde dieser Probetrunk benutzt. Dabei war es notwendig, stark übergewichtige Patienten nach Möglichkeit nicht in die Versuchsserie einzubeziehen, weil für sie die Glukosemenge unzureichend gewesen wäre.

Morgens wurde am nüchternen, ruhenden Probanden mit Hilfe einer Pipette 0,1ml kapilläres Blut aus der Fingerbeere zur Nüchternwert-

bestimmung entnommen. Das gewonnene Blut wurde jedesmal sofort in 1ml Uranylacetat ausgeblasen und durch mehrmaliges aufziehen die Pipette nachgespült. Anschließend mußte der Patient das Getränk innerhalb 3 min zu sich nehmen. Genau 30, 60 und 120 min später schlossen sich die übrigen kapillären Blutentnahmen an, wiederum jeweils 0,1ml Blut, das mit je 1ml Uranylacetat versetzt wurde. Nachdem alle interessierenden Blutwerte gewonnen waren, wurden in jedem Fall prophylaktisch Kohlehydrate verabreicht, da hypoglykämische Reaktionen möglich sind, obwohl diese selten auftreten.

Die vier Blutproben wurden zentrifugiert. Je 0,2ml des farblosen enteweißten Überstandes wurden abpipettiert und mit 5ml einer täglich neu anzusetzenden speziellen Lösung gemischt. Für jede Meßreihe mußten außerdem ein Standard- und ein Leerwert hergestellt werden.

Plan für eine Meßreihe:

	<u>Leerwert</u>	<u>Standard</u>	<u>4 Proben</u>
destilliertes Wasser:	0,2ml	-	-
Standardlösung:	-	0,2ml	-
enteweißter Überstand:	-	-	0,2ml
Zusatzlösung:	5,0ml	5,0ml	5,0ml

Die Lösungen blieben nun abgedunkelt, um direkte Sonnenlichtbestrahlung zu vermeiden, bei Raumtemperatur (20-25°C) genau 35 min ruhig stehen. In einer Glas-Küvette von 1cm Schichtdicke wurden dann am Eppendorphotometer die Extinktion des Standards und die Extinktionen der Proben gegen den Leerwert abgelesen. Die Messungen erfolgten bei der Wellenlänge Hg 436nm. Die Blutzuckerwerte wurden nach der Formel

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \times 100 = \text{mg\% errechnet.}$$

c) intravenöse Cholecystographie

Die intravenöse Cholecystographie wurde mit Biligraphin forte der Firma Schering durchgeführt, einer 50%-igen wäßrigen Lösung des Methylglucaminsalzes des Adipinsäure-bis-(3-carboxy-2,4,6-trijodanilid).

Die Applikation des Kontrastmittels erfolgte in die Vena cubitalis am liegenden Patienten. Die geforderte Injektionsdauer von 5 min für 20ml Biligraphin wurde in keinem Fall unterschritten, trotzdem ließen sich nicht jedesmal die bekannten Unverträglichkeitserscheinungen wie Hitzegefühl, Übelkeit, Schwindel, Brechreiz oder Urtikaria vermeiden.

Auch bei der Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel muß die Frage der Sensibilisierungsgefahr erörtert werden. Da der Verzicht auf die Vortestung seit dem Radiologenkongreß in Barcelona 1967 (52) nicht mehr als Kunstfehler im forensischen Sinn aufgefaßt wird (14), verzichteten wir ebenfalls darauf.

Auch hierbei lag eine Ampulle Solu-Decortin-H stets griffbereit, um mögliche bedrohliche Zwischenfälle rechtzeitig abfangen zu können. Es brauchte in keinem Fall benutzt zu werden, doch schieden drei Probanden für die Versuchsreihe aus, da sie infolge der starken Übelkeit das kurz zuvor eingenommene Zuckerwasser nahezu vollständig erbrachen.

IV. Versuchsordnung

a) Bromsulphthaleintest mit Wiederholung

Über die Frage der Reproduzierbarkeit und die vergleichbaren Werte zweier oder mehrerer Bromsulphthaleinteste an der gleichen Versuchsperson wurde bereits ausführlich berichtet. Da sich die Anfangs- und Wiederholungsergebnisse niemals vollständig decken - es nehmen zu viele Störfaktoren Einfluß auf die Resultate - hielten wir es für erforderlich, zunächst einmal eine eigene mittlere Streubreite abzugrenzen.

Bei zwanzig Patienten, sowohl lebergesunden als auch leberkranken, wurde unter den genannten Bedingungen ein Bromsulphthaleintest durchgeführt und dieser nach einer Unterbrechung von 48 Stunden am gleichen Probanden wiederholt.

1. Tag	2. Tag	3. Tag
Bromthaleintest	-	Bromthaleintest

b) Bromsulphthaleintest und Glukosebelastung

Anschließend konnten die eigentlichen Versuche zur Klärung der Fragestellung beginnen. Bei zwanzig nicht nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählten Kranken wurde ein Bromsulphthaleintest angesetzt. Am folgenden Tag wurden die selben Probanden einer Glukosebelastung unterworfen. Am dritten Tag der Versuchsreihe erfolgte die gleichzeitige Durchführung beider Untersuchungen.

1. Tag	2. Tag	3. Tag
Bromthaleintest	Glukosebelastung	Bromthaleintest und Glukosebelastung

Zunächst wurde der Blutzuckernüchternwert aus der Fingerbeere entnommen; dann ließen wir den Leerwert für den anderen Test abtropfen und injizierten durch die liegende Nadel das Bromthalein. Anschließend wurde der Glukoseprobetrunke verabreicht.

60 min nach Injektion schloß sich die zweite Blutentnahme aus dem anderen Arm für den Farbstofftest an.

30, 60 und 120 min nach dem Trunk wurde Kapillarblut für die Zuckerbestimmung gewonnen.

c) intravenöse Cholecystographie und orale Glukosebelastung

Die letzte Versuchsreihe mit ebenfalls zwanzig Teilnehmern erstreckte sich im Einzelfall nur über zwei aufeinanderfolgende Tage. Sie begann mit einer oralen Glukosebelastung. Am nächsten Tag wurde diese wiederholt, während gleichzeitig die Galle geröntgt wurde.

1. Tag
Glukosebelastung

2. Tag
Glukosebelastung und
i. v. Cholecystographie

Es wurde mit der Leeraufnahme begonnen. Stellte sich heraus, daß diese gelungen war und keine übermäßigen Luft- und Kotüberlagerungen den weiteren Ablauf der Röntgenuntersuchung behinderten, wurde der Nüchternwert abgenommen, und der Patient erhielt den Probetrunk. 10 min später wurde das Biligraphin forte innerhalb einer Zeitspanne von mindestens 5 min eingespritzt. Die Differenz von 10 min sorgte dafür, daß im folgenden Blutentnahmen und Röntgendarstellungen nicht gleichzeitig anfielen.

Die fehlenden Blutzuckerwerte wurden nach den entsprechenden Zeiträumen entnommen. Weitere Bilder wurden 30 und 120 min nach der Injektion geschossen. Handelte es sich nur um eine Kontrastdarstellung der Gallengänge nach vorausgegangener Cholecystektomie, wurden die Aufnahmen 20, 30 und 40 min nach Biligraphingabe gemacht.

V. experimentelle Ergebnisse

a) des Bromsulphthaleintestes und seiner Wiederholung

Die Durchführung des Bromsulphthaleintestes mit Wiederholung nach 48 Stunden dient der Ermittlung der Streubreite. Da sowohl lebergesunde als auch leberkranke Probanden untersucht wurden, sind zum Vergleich die wichtigsten Leberwerte (Bilirubin, alkalische Phosphatase und die Transaminasen - GOT und GPT -) mitaufgeführt. Die Zahlenwerte unter der Rubrik "Bromthaleintest" geben den Farbstoffgehalt im Blut ausgedrückt in mg/100ml Blut nach 60 min an. Eine Bromthaleinkonzentration über 0,2mg% ist mit Sicherheit als pathologisch anzusehen.

Patient	Diagnose	Leberwerte		Bromthaleint.	
				1. Tag	2. Tag
1. L. Anna	Coronar-	0,62	191	0,40	0,34
26.11.91	sklerose	12,1	15,1		
2. K. Eleonore	Diabetes	0,83	218	0,70	0,70
6.7.92	mellitus	15,1	15,1		
3. S. Erna	Coronar-	0,4	115	0,02	0,14
12.7.09	sklerose	6,0	9,0		
4. R. Heinz	Diabetes	0,7	110	0,03	0,04
9.2.35	mellitus	9,0	6,0		
5. M. Walter	Leberparen-	0,7	164	1,90	1,75
4.7.35	chym-schaden	22,0	15,1		
6. F. Marie	Schlafmittel-	0,9	210	1,43	1,36
25.3.99	intoxikation	33,4	25,0		
7. P. Balthasar	Hypertonie	0,5	100	0,06	0,12
24.2.98		12,1	12,1		
8. K. Alfred	Leberparen-	1,0	327	0,13	0,11
23.2.26	chym-schaden	22,7	9,0		
9. K. Willi	Herzinfarkt	0,52	167	0,03	0,02
1.1.12		7,5	15,1		

Patient	Diagnose	Leberwerte		Bromthaleint.	
				1. Tag	2. Tag
10. M.Rudi	Diabetes	0,43	213	0,04	0,04
25.4.45	mellitus	12,7	12,7		
11. K.Gerhard	Fettleber	0,86	213	0,21	0,29
28.8.38		27,3	19,7		
12. B.Josef	Leberparen-	0,73	164	1,06	1,32
24.2.05	chymsschaden	22,7	24,2		
13. F.Adolf	Emphysem-	0,74	208	0,69	0,55
7.4.89	bronchitis	19,7	9,0		
14. H.Klaus	Nierensteine	0,40	115	0,12	0,22
2.4.46		10,0	16,0		
15. A.Gerhard	Fettleber	0,79	201	0,13	0,33
6.7.37		25,7	45,5		
16. D.Wilhelm	Chole-	0,60	191	1,73	1,74
14.3.14	cystitis	15,1	15,1		
17. G.Hilde	Choleli-	0,57	273	0,35	0,25
16.6.97	thiasis	9,0	4,5		
18. E.August	Thrombo-	0,57	273	0,31	0,27
1.12.10	phlebitis	13,6	13,6		
19. H.Heinrich	Prostata-	0,60	140	0,27	0,40
29.12.92	hypertrophie	6,0	6,0		
20. S.Ottillie	Herzin-	1,0	218	1,56	1,58
10.4.96	suffizienz	9,0	7,0		

b) des Bromsulphthaleintestes und der gleich-
zeitigen Glukosebelastung

In der folgendne Tabelle finden sich die experimentellen Ergebnisse von Bromsulphthaleintest und Glukosebelastung an aufeinanderfolgenden Tagen und ihre gemeinsame Anwendung am dritten Tag. Die Bromthaleinkonzentration in mg/100ml Blut wurde jeweils nach 60 min gemessen. Die vier Angaben der Glukosebelastung bezeichnet mit mg Glukose in 100ml Blut entsprechen dem Nüchternwert und den Ergebnissen der Blutentnahmen nach 30, 60 und 120 min.

Name	Diagnose	Leber- werte	Bromt. 1.Tag	Gl-B. 2.Tag	Bromt.+Gl-B. 3.Tag
1.		0,91		67	74
R.Helmut	Fett-	95		139	208
17.1.40	leber	12,1	0,40	121	0,49 117
		15,1		103	100
2.		0,71		104	103
W.Emilie	funktio-	164		175	238
26.11.09	nelle Be-	9,0	0,20	318	0,11 210
	schwerden	6,0		205	177
3.		0,53		76	76
K.Willi	Pyelo-	136		133	109
18.10.12	nephritis	21,2	0,21	139	0,20 139
		15,1		136	85
4.		0,51		84	71
G.Peter	Herz-	109		143	130
1.7.04	infarkt	12,1	0,75	155	0,42 157
		12,1		113	100
5.		0,68		78	87
J.Erna	Choleli-	392		127	159
27.5.25	thiasis	12,1	0,09	150	0,04 195
		21,2		108	105

Name	Diagnose	Leber- werte	Bromt. Gl-B. 1.Tag	Bromt.+Gl-B. 2.Tag	3.Tag
6.		0,74		100	129
W.Hanna	Cardio-	254		142	166
20.10.91	sklerose	9,0	0,86	154	0,52 180
		6,0		170	184
7.	rezidi-	0,79		78	82
L.Erwin	vierende	191		138	137
21.7.07	Cholostase	35,0	0,70	97	0,34 89
		15,3		76	81
8.		0,21		79	61
W.Marianne	Pneumonie	109		128	150
21.5.34		7,5	0,08	94	0,05 98
		6,0		73	62
9.		1,00		87	98
T.Käthe	Metasta-	1474		130	134
19.11.00	senleber	37,5	4,20	147	4,20 138
		24,2		155	133
10.	Perito-	0,63		88	73
S.Anna	nealkar-	82		135	115
28.12.86	zinose	12,1	0,21	182	0,27 151
		9,0		159	118
11.	Serum-	0,62		91	83
D.Ernst	hepatitis	136		198	191
15.4.07	abgeklun-	9,0	0,26	267	0,07 226
	gen	15,1		115	126
12.	periphere	0,57		69	73
O.Heinrich	Durchblu-	160		130	150
21.11.12	tungsstö-	9,0	0,12	116	0,06 155
	rung	6,0		67	51
13.	Prostata-	0,50		94	103
S.Johann	hypertro-	185		161	184
20.7.09	phie	6,0	1,92	199	1,23 189
		9,0		178	171

Name	Diagnose	Leber- werte	Bromt. 1.Tag	Gl-B. 2.Tag	Bromt.+Gl-B. 3.Tag
14.		0,43		70	69
G.Peter	Ulcus	92		180	163
14.3.21	duodeni	9,0	0,25	182	0,17 145
		6,0		101	110
15.		0,85		91	90
B.Wilhelm	Ulcus	191		144	163
1.6.06	duodeni	4,5	0,13	154	0,06 160
		12,1		81	102
16.		0,48		77	121
K.Heinrich	Prostata-	170		134	138
2.12.98	hypertro-	11,0	0,14	174	0,04 156
	phie	6,0		117	110
17.		0,59		81	71
C. Mehmet	Gastritis	109		142	112
1.11.39		15,1	0,20	167	0,28 144
		24,2		56	87
18.		0,68		76	73
B.Hannelore	Gallen-	141		115	121
15.5.37	kolik	16,6	0,14	138	0,03 155
		57,5		116	161
19.	Leber-	0,74		71	79
K.Elisabeth	parenchym-	109		124	134
23.1.97	schaden	12,1	0,42	198	0,11 174
		9,0		184	148
20.		0,57		75	83
R.Ernst	Thrombo-	97		142	184
22.8.14	phlebitis	7,5	0,70	132	0,41 155
		6,0		59	43

c) der Glukosebelastung während der Chole-
cystographie

Die Glukosebelastung wird während einer intravenösen Cholecystographie durchgeführt, nachdem zu Vergleichszwecken am Tag zuvor eine einfache orale Glukosebelastung vorgenommen worden war. Zur genauen Orientierung wurden wiederum die am gleichen Tag kontrollierten Leberwerte angegeben. Die Blutzuckerwerte in mg% stehen in der üblichen Reihenfolge.

Name	Diagnose	Leber- werte	Glukoseb. Glukoseb.+ i.v.Galle	
			1.Tag	2.Tag
1.		0,96	88	81
K.Heinrich	Choleli-	202	201	230
20.9.02	thiasis	7,5	190	196
		7,5	97	117
2.		0,79	80	84
L.Elsa	Sigmoidi-	201	152	126
20.8.07	tis	10,5	136	174
		4,5	79	115
3.	Ikterus	0,96	77	68
S.Phillip	unklarer	186	150	105
12.8.33	Genese	12,1	126	97
	abgeklungen	16,6	73	61
4.		0,48	77	67
W.Willi	Steno-	159	138	128
10.11.25	cardien	15,1	180	164
		9,0	120	111
5.		0,53	75	69
P.Balthasar	Angina pec-	100	138	137
24.2.98	toris	12,1	109	91
		12,1	73	66

Name	Diagnose	Leber- werte	Glukoseb.	Glukoseb.+ i.v.Galle
			1.Tag	2.Tag
6.		1,08	71	75
S.Else	Choleli-	99	151	190
15.9.35	thiasis	7,5	132	149
		9,0	119	127
7.		0,74	71	77
K.Elisa-	Leberparen-	109	124	161
beth	chymyscha-	12,1	198	186
23.1.97	den	9,0	184	244
8.		1,50	87	96
F.Käthe	Metastasen-	1474	130	184
19.11.00	leber	57,5	147	120
		24,2	155	222
9.		0,64	114	83
E.Ernst	rectale	98	151	137
25.11.05	Blutung	9,0	153	160
		9,0	88	96
10.		0,71	96	86
M.Walter	Leberparen-	164	149	185
4.7.35	chymyschaden	22,0	186	191
		15,1	134	123
11.		0,82	134	113
R.Josef	arterio-	164	225	205
3.6.88	sklerose	6,0	256	283
		9,0	216	210
12.		1,04	77	66
B.Margit	Gallenbla-	156	146	102
10.10.23	senhydrops	6,0	122	90
		6,0	86	128
13.	Dyskinesien	0,96	80	76
L.Christel	im Gallen-	136	125	122
7.8.37	bereich	10,5	146	136
		25,7	116	111

Name	Diagnose	Leber- werte	Glukoseb.	Glukoseb.+ i.v.Galile
			1.Tag	2.Tag
14.		0,75	74	65
S.Irmgard	Hyper-	164	134	90
21.5.27	tonie	7,5	128	115
		7,5	102	118
15.		0,43	70	65
G.Peter	Ulcus	92	143	132
14.5.21	duodeni	9,0	145	163
		6,0	86	91
16.		0,79	81	80
S.Hermann	Cholecysti-	119	127	123
9.8.02	tis	7,5	137	186
		3,0	112	138
17.		0,59	76	75
O.Regina	Cholecysto-	110	142	146
22.8.19	pathie	11,0	172	185
		9,0	134	140
18.		0,62	83	80
S.Josef	Cholecysti-	82	141	192
6.12.02	tis	15,1	142	254
		15,2	180	224
19.		0,58	100	66
A.Johann	Infarkt-	164	130	138
8.10.07	verdacht	9,0	187	192
		4,0	149	147
20.		0,73	102	87
S.Ludwig	Infarkt	154	141	138
23.11.03		9,0	148	167
		12,1	60	57

VI. statistische Auswertung und Diskussion^x

a) des Bromsulphthaleintestes und seiner Wiederholung

Bevor wir die gegenseitige Wechselwirkung der ausgewählten Untersuchungsmethoden prüften, bemühten wir uns, eine mittlere Streuungsbreite des Bromsulphthaleintestes unter den gegebenen Bedingungen festzustellen. Hierzu wurde zunächst die Probe nach genauem Ablauf von 48 Stunden am gleichen Patienten wiederholt. Diese Versuchspersonen sind nicht identisch mit den Probanden, an denen später die Bromsulphthaleinprüfung unter gleichzeitiger Glukosebelastung getestet wird.

An jeder Versuchsperson wurde ein Test x und ein Wiederholungstest y durchgeführt. Die Differenz ergibt sich aus $d = x - y$. Man kann erwarten, daß bei Reproduzierbarkeit die Werte weder ansteigen noch abfallen. Die mittlere Differenz darf also lediglich im Bereich der Zufallsstreuung von Null abweichen.

Nullhypothese: $\bar{d} = 0$

Die mittlere Differenz beträgt in diesem Fall $\bar{d} = -0,02$ bei einer Streuung der Differenzen von $s_d = 0,10$. Sie ist also nicht bedeutsam von Null verschieden, dies heißt, es läßt sich kein Unterschied in der mittleren Höhe der Werte vom ersten zum zweiten Versuch nachweisen. ($t = 0,89$ bei $df = 19$; $p > 0,05$) Die Schwankungsbreite zwischen den beiden Untersuchungen bewegt sich in der Größenordnung $\pm 2s_d = \pm 0,2$, das besagt, daß ca. 95% aller Patienten innerhalb dieses Bereiches liegen.

Das vorliegende Ergebnis darf man wohl als Beweis dafür ansehen, daß der Bromsulphthaleintest unter Standardbedingungen sehr wohl reproduzierbar ist. Diese Frage ist bereits

von anderen Autoren ausführlich untersucht und positiv beantwortet worden. (35, 10) Bei den Wiederholungen wurde der Zwischenraum von 48 Stunden eingehalten, den Ritter (38) und Kreutz (24) empfehlen, damit kann ebenfalls bestätigt werden, daß dieses Intervall für eine Reproduzierbarkeit ausreichend ist. Da keine Versuche mit kürzeren Abständen durchgeführt wurden, kann keine Aussage über eine mögliche Wiederholung bereits am folgenden Tag gemacht werden.

Die geringen Schwankungen, sowohl mit negativem als auch mit positivem Vorzeichen, müssen demnach als Meßungenauigkeiten oder als praktische Fehler bei der Technik angesehen werden, die sich wohl niemals vollständig vermeiden lassen, da sich zu viele Ungenauigkeitsfaktoren einschleichen können, die weiter oben bereits ausführlich erwähnt wurden.

^xAlle Berechnungen erfolgten mit den Statistikprogrammen auf der Programma P₁₀₁.

b) des Bromsulphthaleintestes und der gleich-
zeitigen Glukosebelastung

Da wir uns also darauf verlassen können, daß der Bromsulphthaleintest, für sich allein durchgeführt, nahezu gleiche Resultate ergibt, ist nun die Auswertung der Versuchsergebnisse bei gleichzeitiger Glukosebelastung von Interesse.

Hierbei erhielten wir eine mittlere Differenz von $\bar{d} = -0,14$ bei einer Streuung von $s_d = 0,19$. Dieser Befund hebt sich also deutlich von dem vorigen ab. Die Werte fallen vom ersten zum zweiten Versuch, von der einzeln durchgeführten Bromsulphthaleinprobe zum Farbstofftest unter simultaner Belastung des Kohlehydratstoffwechsels, hochsignifikant ($p < 0,01$) ab. ($t = 3,40$ bei $df = 19$)

Bei den zwanzig Versuchen blieb in einem einzigen Fall der stark pathologische Ausfall von $4,20\text{mg}\%$ auch bei erneuter Durchführung konstant; es handelte sich dabei um eine Metastasenleber. Bei drei mittelgradig pathologischen Zuständen stieg die Farbstoffkonzentration im Blut vom ersten zum zweiten Versuch an, während in allen übrigen Fällen, diese umfassen sowohl normale als auch pathologische Ergebnisse, das Bromthalein besser ausgeschieden wurde. Das könnte bedeuten, daß die Eliminationsfähigkeit der Leber unter gleichzeitiger Anregung metabolischer Vorgänge verbessert würde. Eine Erklärung für dieses Phänomen geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus.

Die Werte von ca. 95% der Versuchspersonen liegen im Bereich von $\bar{d} \pm 2s_d = -0,24$ bis $0,52$. Die Schwankungsbreite ist also bei gleichzeitiger Beanspruchung der exkretorischen Mechanismen der Leber sowie der Stoffwechselfunktion beachtlich ($p < 0,01$) größer. ($F = 3,61$ bei $df = 19$)

zu 19)

Hieraus wäre der Schluß zu ziehen, daß speziell diese beiden Laboruntersuchungen nicht zusammen ablaufen sollten, da die Glukosebelastung den Bromsulphthaleintest zu stark beeinflusst. Die umgekehrte Beziehung soll anschließend diskutiert werden.

In diesen Zusammenhang erscheint uns die sehr ähnlich gestaltete Versuchsanordnung von Colcher und Mitarbeitern (11) erwähnenswert. Die Gruppe arbeitete gleichzeitig mit Bromsulphthalein und intravenöser Galaktosebelastung und fand keine gegenseitige Beeinflussung von Metabolismus und Ausscheidung. Auch Jochen (10) beschäftigte sich mit den beiden letztgenannten Funktionsproben. Er schreibt: "Auf der Grundlage dieser Ergebnisse, scheint die exkretorische Funktion der Leber funktionell unabhängig zu sein von der Rolle des Kohlehydratstoffwechsels".

Diese Aussagen stehen also im Gegensatz zu unserer Behauptung, doch muß berücksichtigt werden, daß bei diesen Arbeiten die Belastung mit Galaktose durchgeführt wurde und außerdem eine andere Applikationsart gewählt worden war.

Als Nächstes können wir uns der Beurteilung der Glukosebelastung zuwenden. Dabei ist zunächst zu prüfen, ob sich die mittleren Werte der Patienten vom ersten zum zweiten Versuch verändern. Hierzu wurde pro Patient die Summe der Differenzen der vier Zeitpunkte errechnet. Es ließ sich nachweisen, daß keine Veränderung vom Anfangs- zum Wiederholungstest stattfindet, da die mittlere Summe über alle Probanden nicht bedeutsam von Null verschieden ist. ($t = 0,08$ bei $df = 19$)

Zur Prüfung der Frage, ob die Kurvenverläufe über die Zeitpunkte von der ersten zur zweiten Probe

konstant bleiben, wurde eine Varianzanalyse vorgenommen.

1-Faktorenplan mit wiederholten Messungen (57)

Quelle	SS	df	MS	F
Innerhalb der Pat.	53862,50	60	897,71	-
a) Zeitpunkte	1312,35	3	437,45	-
b) Rest	52550,15	57	921,93	-
Zwischen den Pat.	27855,45	19	1466,08	1,59

Es läßt sich nachweisen, daß den Kurvenverläufen eine gesicherte Stabilität zukommt, da die Differenz der Zeitpunkte sich nicht signifikant unterscheiden. (Quelle: Zeitpunkte $F < 1$)

Des weiteren resultiert, daß auch den mittleren Werten der Patienten Stabilität innewohnt. Es zeigt sich, daß die Differenzen zwischen den Patienten sich nicht bedeutsam unterscheiden. ($F = 1,59$ bei $df = 19$ zu 57)

Es findet sich also keine signifikante Veränderung, weder der mittleren Werte noch der Kurvenverläufe, aufgezeigt an den Differenzen.

Um ganz sicher zu gehen, ob sich dieses Resultat auch uneingeschränkt auf die übliche Laborarbeit übertragen läßt, in der aus Gründen der Arbeitsersparnis nur zwei Blutzuckerwerte bestimmt werden, finden in der folgenden Berechnung nur der Nüchtern- sowie der 2-Stundenwert Berücksichtigung. In dieser vereinfachten Form weicht die mittlere Summe über alle Patienten im Vergleich etwas stärker ab. ($t = 0,42$ bei $df = 19$; $p > 0,05$)

Die Frage nach der Konstanz der Kurvenverläufe über diese beiden Zeitpunkte vom ersten zum zweiten Prüfungstag wird mittels einer Varianzanalyse beantwortet.

Quelle	SS	df	MS	F
Innerhalb der Pat.	8156,51	20	1205,21	-
A) Zeitpunkte	819,03	1	819,03	1,03
B) Rest	7337,48	19	386,18	-
Zwischen den Pat.	7544,88	19	397,10	2,12

Die Kurvenverläufe bleiben nicht ganz so stabil wie zuvor bei Beachtung aller Meßwerte. ($F = 1,03$; $p > 0,05$)

Auch die mittleren Werte der Probanden verlieren geringgradig an Stabilität. ($F = 2,12$ bei $df = 19$ zu 57)

Alle Abweichungen bleiben jedoch so minimal, daß die Schlußfolgerung zulässig ist, das vorliegende Ergebnis sei nicht nur aussagekräftig, wenn möglichst zahlreiche Blutentnahmen vorliegen, sondern auch unter den Voraussetzungen der Praxis mit zwei Entnahmen.

Da sich also auf die zusätzliche Durchführung des Farbstofftestes keine Beeinflussung der Glukosebelastung nachweisen läßt, könnte man die beiden Laboruntersuchungen im Hinblick auf die weitgehend unbeeinflussten Blutzuckerwerte zeitgleich vornehmen. Doch wird diese positive Aussage dadurch eingeschränkt, daß umgekehrt der Bromsulphthaleintest kein verlässliches Ergebnis bringt.

c) der Glukosebelastung während der Cholecystographie

Bei der letzten Versuchsanordnung interessiert uns die mögliche Beeinflussung der Glukosebelastung, diesmal durch die gleichzeitige Einspritzung von Biligraphin forte. In diesem Fall liegt keine Wechselwirkung vor, da die Cholecystographie durch die Kohlehydratstoffwechselprüfung nicht beeinträchtigt werden dürfte.

Auch diesmal liegt keine bedeutsame Veränderung der mittleren Versuchswerte vor. ($t = 1,18$ bei $df = 19$; $p > 0,05$)

Am Anfang der weiteren Auswertung steht wiederum die Varianzanalyse.

Quelle	SS	df	MS	F
Innerhalb der Pat.	34928,00	60	582,13	-
a) Zeitpunkte	5288,10	3	1762,70	3,39
b) Rest	29639,90	57	520,00	-
Zwischen den Pat.	22504,00	19	1184,42	2,28

Sie ergibt signifikante Abweichungen der Kurvenverläufe. ($F = 3,39$ und $p < 0,05$)

Außerdem werden Unterschiede zwischen den Patienten nachweisbar, da sich ihre Werte unterschiedlich stark verändern. ($F = 2,28$ bei $df = 19$ zu 57)

Diese gesicherten individuellen Unterschiede sowohl zwischen den Differenzen der Probanden als auch die gesicherten Veränderungen der Kurvenverläufe, ebenfalls aufgezeigt an den Differenzen, lassen sich zurückführen auf unterschiedliche Reaktionen der einzelnen Probanden auf die zusätzliche Alterierung mit dem Kontrastmittel.

Schon während der Testdurch-

Führung fielen die individuellen Toleranzunterschiede auf, die dann einen deutlichen Niederschlag in den variierenden Blutzuckerkurven fanden. Wie bereits erwähnt, mußte in drei Fällen die Untersuchung abgebrochen werden, da im Anschluß an die Spritze, wohl infolge des zerebral ausgelösten Brechreizes, das Getränk erbrochen wurde. Mehrfach wurde angegeben, man vertrüge das Zuckerwasser nicht und verspüre einen Druck im Oberbauch und heftiges Rumoren. Die selben Leute hatten am Tag zuvor nichts dergleichen bemerkt. Auch bewirkt Biligraphin forte in geringem Ausmaß eine Senkung des systolischen Blutdrucks; dies wurde deutlich, als zwei Patientinnen kollabierten, nachdem sie sich erhoben hatten.

Es ist bekannt, daß das Kontrastmittel derartige Unverträglichkeitserscheinungen hervorrufen kann. Dieser negative Einfluß auf den Ausfall der Glukosebelastung läßt sich am besten anhand einer graphischen Darstellung demonstrieren, in der die Kurven von drei Probanden aufgezeigt werden.

Kurve I

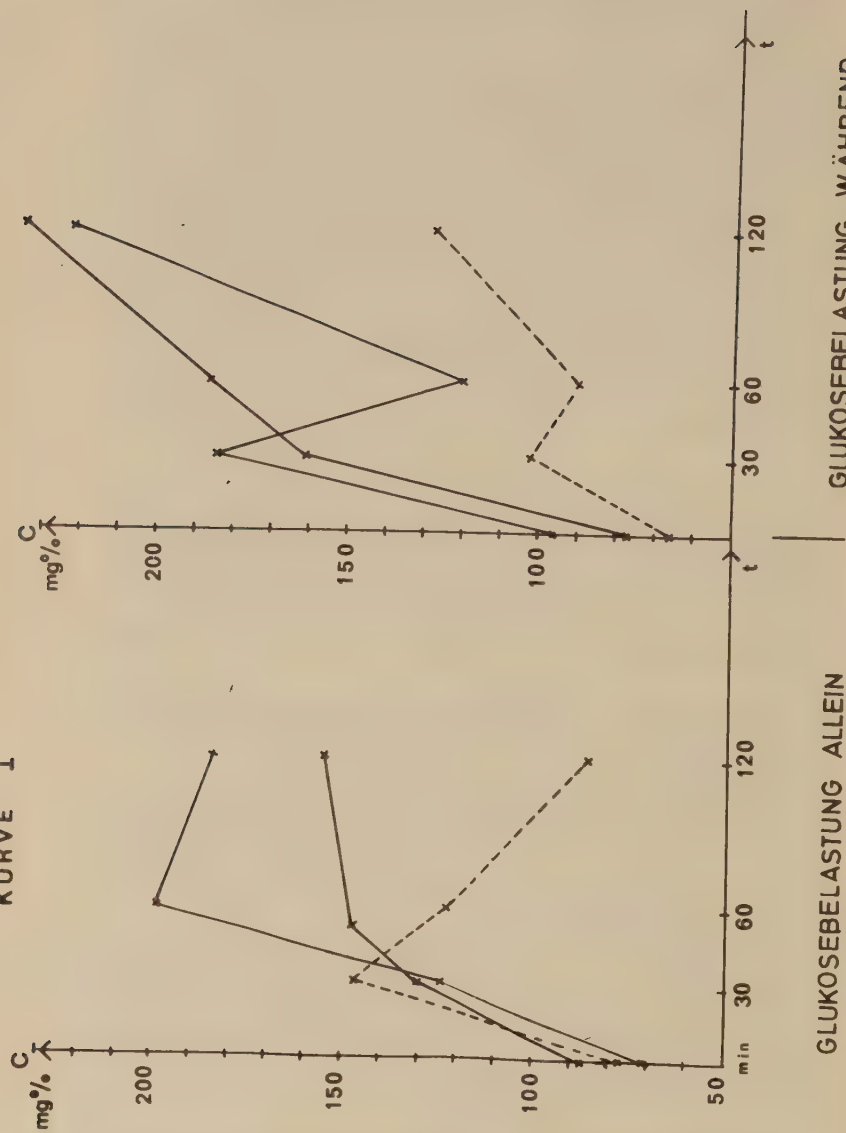
Während die Belastungskurven des ersten Versuchstages annähernd normal verlaufen, weichen die Kurvenverläufe des zweiten Versuches sehr stark von der Norm ab. Besonders auffällig ist in zwei Fällen das zwischenzeitliche Absinken. Das dritte Beispiel zeigt einen wesentlich stärkeren Anstieg zu deutlich pathologischen Werten.

Die nächsten beiden Darstellungen sollen deutlich machen, daß nicht alle Untersuchten in gleich starker Weise auf das Kontrastmittel ansprechen. Hier weisen die Kurvenbilder der Probanden in beiden Versuchen große Ähnlichkeit auf.

Kurve II

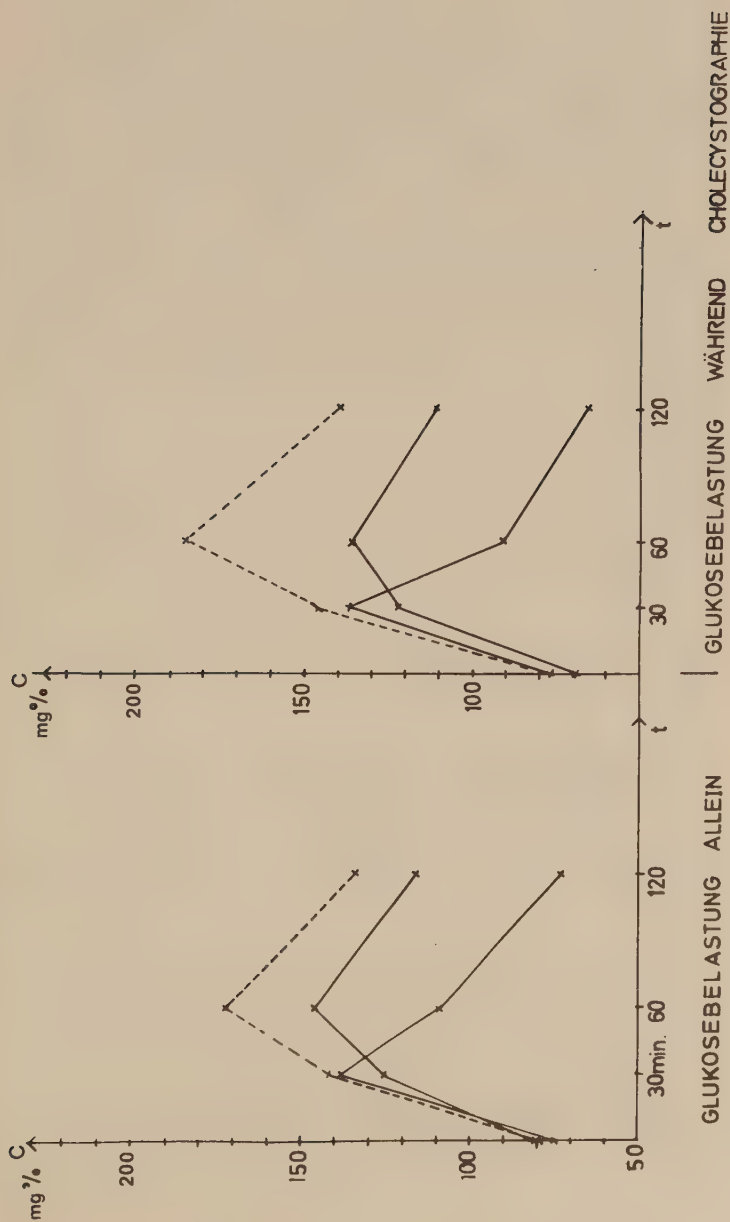
In derartigen Fällen müßte eine gleichzeitige durch-

KURVE I



CHOLECYSTOGRAPHIE

KURVE II



führung möglich sein, während dies für die zuerstgenannten Fälle abgelehnt werden muß. Die Schwierigkeit liegt also darin, daß man von vornherein nicht sagen kann, wer von den zu Untersuchenden das Kontrastmittel relativ schlecht verträgt oder auf die Doppelbelastung verstärkt reagiert.

Da die überschießenden Reaktionen meistens während oder unmittelbar nach der Kontrastmittelgabe auftreten, ist verständlich, daß die ihr am nächsten liegenden Meßwerte am stärksten beeinflußt werden. Aus diesem Grund überprüften wir, ob sich die Verhältnisse mit Annäherung an den 2-Stundenwert wieder weitgehend normalisiert hatten.

Für jede Versuchsperson wurde die Summe der Differenzen der zwei Zeitpunkte errechnet. Das Ergebnis besagt, daß die mittleren Werte nicht signifikant verändert werden. ($t = 0,90$ bei $df\ 19$; $p > 0,05$)

Zur Beurteilung der Kurvenverläufe wurde ebenfalls eine Varianzanalyse aufgestellt, in der nur der Ausgangs- sowie der Endwert beachtet werden.

Quelle	SS	df	MS	F^a
Innerhalb der Pat.	11136,00	20	5171,37	-
a) Zeitpunkte	4840,00	1	4840,00	1,13
b) Rest	6296,00	19	331,37	-
Zwischen den Pat.	7134,40	19	375,49	14,60

Hierbei wird ersichtlich, daß die Kurvenverläufe über den ersten und letzten Zeitpunkt vom ersten auf den zweiten Versuchstag nicht stabil bleiben. ($F = 1,13$; $p > 0,05$)

Weiterhin ergibt sich, daß die Patienten trotz Nichtbeachtung der mittleren Zeitpunkte individuell reagieren. Die Differenzen zwischen den Patienten

bleiben hochsignifikant verschieden. ($F = 14,60$ bei $df = 19$ zu 57)

Auch in dieser vereinfachten Form der Glukosebelastung schließen die individuellen, zum Teil überschießenden, Reaktionen die gleichzeitige Durchführung der Cholangiographie aus. Hier gilt ebenfalls, was bereits bei dem vollständigen oralen Glukosetoleranztest erwähnt wurde: bei einigen Patienten erbringen die simultan vorgenommenen Untersuchungen einwandfreie, unbeeinflusste Ergebnisse, bei anderen dagegen sind die Resultate der Glukosekurzbelastung nicht zu verwerten.

C: Zusammenfassung

Abschließend muß also gesagt werden, daß die geplante Rationalisierung in dieser Art nicht durchführbar ist. Da eine gute Reproduzierbarkeit des gesondert vorgenommenen Bromsulphthaleintestes erreicht werden konnte, dieses Resultat sich aber bei gleichzeitiger Glukosebelastung nicht wiederholen ließ, muß die gemeinsame Durchführung abgelehnt werden, obwohl die Blutzuckerwerte nahezu unbeeinflusst blieben.

Man könnte lediglich in den Fällen, in denen das Hauptinteresse der oralen Glukosebelastung gilt, gleichzeitig den Bromsulphthaleintest durchführen, wobei schwere Beeinträchtigungen der Bromsulphthaleinausscheidung wahrscheinlich entdeckt, wenn auch nicht exakt qualifiziert werden könnten.

Desgleichen wirkt sich die Kontrastmittelgabe bei der Cholangiographie häufig sehr störend auf den Verlauf der Blutzuckerkurven aus. Hierbei wird die simultane Durchführung durch die individuelle Reaktionsbereitschaft der Untersuchten unmöglich gemacht. Um die anfänglich vorgesehene Rationalisierung verwirklichen zu können, wäre es zunächst erforderlich, von vornherein die Gruppe erfassen zu können, die ungünstig auf die Biligraphineinspritzung anspricht.

D: Literaturverzeichnis

- 1) de Andino, A.M., Mc Keown, J.J.:
Unusual toxic reaction to bromsulfalein.
Annals of Internal Medicine 34 S.1265 (1951)
- 2) Andres, R., Langs, H., Pozefsky, T., Swertloff, R., Gregerman, R.J.:
Alterations in Carbohydrate Metabolism with Age.
7th Internat. Congr. of Gerontology, Wien 29.6.66
- 3) Appel, W.:
Zur Kritik von Funktionsprüfungen.
Dt. Archiv für kl. Medizin. 196 S.710 (1950)
- 4) Bennhold, H., Wiech, M., Ott, H.:
Über den Bindungsunterschied lebergängiger und
nierengängiger Substanzen an die Serum-Eiweiß-Körper.
Deutsche medizinische Wochenschrift 1 S.11 (1950)
- 5) Beyreder, J., Rettenbacher-Däubner, H.:
Zur Methodik und klinischen Auswertung des
Bromsulphthaleintestes.
Wiener med. Wochenschrift 106 S.722 (1956)
- 6) Boehringer, C.F., Mannheim (1968)
Kurzinformation über Gluko-50-Probetrunk
- 7) Brauer, R.W., Pessotti, R.L.:
The Effect of Choleric and of Hydrocholeric
Agents on Bile Flow and Bile Solids in the Iso-
lated Perfused Liver.
Science 115 S.142 (1952)
- 8) Braun, G., Mex, A., Pezold, F.A.:
Klinische und experimentelle Studien über den
"Bromsulphthaleintest".
Dt. Archiv für kl. Medizin 200 S.520 (1953)
- 9) Chambers, W.N., Moister, F.C.:
Bromsulfalein reaction
Am. J. Med. 5 S.308 (1948)
- 10) Cohen, E., Althausen, T.L., Uyejama, K., Traeger, H.:
Studies on Bromsulfalein Excretion.

- Gastroenterology 17 S.572 (1951)
- 11) Colcher, H., Patek, A.J., Kendall, F.E.:
Galaktose disappearance from the blood stream.
Calculation of a galaktose removal constant and
its application as a test for liver function.
The J. of Cl. Investigation 25 S.768 (1946)
 - 12) Culbertson, J.W., Wilkins, R.W., Ingelfinger,
F.J., Bradley, St.E.:
The Effect of the Upright Posture upon Hepatic
Blood Flow in Normotensive and Hypertensive Subjects.
Journal Clin. Invest. 30 S.305 (1951)
 - 13) Dost, F.H., Repges, R.:
Zur Beschreibung der Pharmakokinetik der Brom-
sulphalein-Ausscheidung unter Verwendung des
Analog-Computers.
Pharmacologia Clinica 1 S.1 (1968)
 - 14) Frommhold, W.:
Vortestung bei Kontrastmitteluntersuchungen?
Dt. med. Wochenschrift 92 S.1648 (1967)
 - 15) Hansen, J.G., Crampton, R.S.:
Fatal anaphylactic Reaction to Sulfobromophthalein.
Archives of Internal Medicine 112 S.171 (1963)
 - 16) Hayner, N.S., Kjelsberg, M.O., Epstein, F.H.,
Francis, T.:
Carbohydrate Tolerance and Diabetes in a Total
Community, Tecumseh, Michigan.
Diabetes 14 S.415 (1965)
 - 17) Hötzl, H.:
Entstehung und Therapie von Durchblutungsstö-
rungen der parenchymgeschädigten Leber.
Therapie der Gegenwart 95 S.133 (1955)
 - 18) Kessel, M., Pezold, F.A.:
Der Bromsulphaleintest (Ausführung, Brauchbar-
keit, Begrenzung)
Ärztliche Wochenschrift Jg.12 H.43 S.956 (1957)
 - 19) Kirschner, F.:

- Die Störung der intravenösen Glukosebelastung
durch Muskeltätigkeit
Dissertation, Gießen 1968
- 20) Knick, B.:
Diabetes Diagnostik (1967)
- 21) Knick, B., Kremer, G.J., Grams, H. et all:
Frühdiabetische Stoffwechselanomalien und bi-
optischer objektivierter Leberverfettungsgrad
bei Cholelithiasis.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 73 S.255 (1967)
- 22) Konitzer, K., Binding, Frick:
II. Tierexperimentelle Untersuchungen über die
Beziehungen des Blutspiegelverlaufs zum Konzen-
trationsschwund im Lebergewebe.
Idem 1 S.12 (1959)
- 23) Kothe, J.:
Nil nocere! anaphylaktischer Schock mit tödlichem
Ausgang nach Zweitinjektion von Bromsulphalein.
Münchener Med. Wochenschrift 101 S.1047 (1959)
- 24) Kreutz, F.H.:
Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten
Internist 7 S.13 (1966)
- 25) Kuhlmann, H., Riegel, P.K.:
Ein Beitrag zur Bewertung des Bromthaleintestes
unter besonderer Berücksichtigung der gezielten
Leberpunktion.
Med. Klinik 58 S.1924 (1963)
- 26) Kutt, B.:
Was leisten Differenzierungen des Bromthalein-
testes in der Diagnose latenter Parenchymschäden.
Dissertation, Hamburg 1961
- 27) Landau, S.:
Anaphylactoid Reaction to Sodium sulphobromphthalein.
J. Amer. Med. Ass. 202 S.238 (1967)
- 28) Lindner, H.:
Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen

- mit dem Bromsulphaleintest.
Dt. med. Wochenschrift Jg.91 H.35 S.1557 (1966)
- 29) Lorber, S.H., Shay, H.:
Enterohepatic Circulation of Bromsulphalein.
J. Clin. Invest. 29 S.831 (1950)
- 30) Mc Donald, G.W., Fisher, G.F., Burnham, C.:
Reproducibility of the Oral Glucose Tolerance Test.
Diabetes 14 S.473 (1965)
- 31) Mc Vay, L.V.:
Near fatal reaction to sulfobromophthaleintest.
J. Amer. Med. Ass. 152 S.1622 (1953)
- 32) Mendeloff, A.J., Kramer, Ph., Ingelfinger, F.J.:
Studies with Bromsulphalein.
Gastroenterology 13 S.222 (1949)
- 33) Morey, G., Gabuzda, G.J., Scudamore, H.H.:
Sensitization to Bromsulphalein.
Gastroenterology 13 S.246 (1949)
- 34) Oppenheim, M., Essellier, A., Rosenmund, H.:
Kombinierte Leberfunktionsprüfung mit besonderer
Berücksichtigung der Bromsulphaleinprobe.
Gastroenterologica 77 S.18 (1951)
- 35) Pezold, F., Kessel, M.:
Der Bromsulphaleintest in der Leberdiagnostik.
Dt. Archiv für klin. Medizin 204 S.518 (1957)
- 36) Phillips, M.J.:
Systemic Reaction to Bromsulphthalein.
Brit. med. Journal Bd.2 Nr.1 S.595 (1965)
- 37) Pilgerstorfer, W.:
Laboratoriumsproben bei Lebererkrankungen.
Dt. Ärzteblatt 63 S.220 (1966)
- 38) Ritter, U.:
Beeinflussungsmöglichkeiten des Bromsulphaleintestes.
Med. Klinik 56 S.2116 (1961)
- 39) Rosenthal, S.M., White, E.C.:
Studies in hepatic function.
J. Pharmacol. exp. Ther. 24 S.265 (1925)

- 40) Rosenthal, S.H., White, E.C.:
Clinical application of the bromsulphalein test
for hepatic function.
J. Amer. Med. Ass. 84 S.1112 (1925)
- 41) Roth, J.J.A.:
Anaphylactoid reaction to sulfobromophthalein sodium.
J. Amer. Med. Ass. 143 S.802 (1950)
- 42) Sachsse, B.:
Vergleichende Untersuchungen verschiedener Belastungsmethoden des Kohlehydratstoffwechsels.
Dt. med. Wochenschrift 89 S.2281 (1964)
- 43) Schleusing, G.:
Leberfunktion unter Belastung.
Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete Jg.15 H.1 S.34 (1960)
- 44) Spies, R., Frauer, W.:
Kritisches zum Bromsulphaleintest.
Wiener Klin. Wochenschrift Jg.68 H.10 S.174 (1956)
- 45) Strauzenberg, S.E.:
Über die Brauchbarkeit verschiedener Funktionsproben des Kohlehydratstoffwechsels zur Erkennung latenter oder prädiabetischer Zustände.
Das Dt. Gesundheitswesen 18 S.1006 (1963)
- 46) Südhof, H., Kuhlmann, H., Kapinski, B.:
Zur praktischen Durchführung des Bromthaleintestes.
Die Med. Welt 10 S.533 (1963)
- 47) Südhof, H., Kuhlmann, H., Riegel, P.K.:
Zur Methodik und Bewertung des Bromthaleintestes.
Die Med. Welt 20 S.1075 (1961)
- 48) Fraugott, K.:
Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckernahrung und dessen Bedeutung für die Leberfunktion.
Klinische Wochenschrift 1 S.892 (1922)
- 49) Venier, A.:
Fatal reaction to sulfobromophthalein sodium

- in a patient with bronchial asthma.
J. Amer. Med. Ass. 175 S.506 (1961)
- 50) Walker, M.F., Koszalka, H.C.:
Fatal Bromsulphalein-Reaction.
Ann. Int. Med. 47 S.362 (1957)
- 51) Wang, R.I.H., Jacobsen, J.:
Adverse Reactions to Sulfobromophthalein Sodium.
Amer. J. Digest. Dis. 11 S.973 (1966)
- 52) Wenz, W., Baensch, W.B., Scherer, E.:
Stellungnahme der deutschen Röntgengesellschaft
zur Frage der Vortestung bei Kontrastmittel-
untersuchungen.
Fortschritte der Röntgenstr. 108 H.1 S.126 (1968)
- 53) Vernze, H.:
Erweiterte Funktionsdiagnostik der Leber mit
Bromsulphthalein.
Med. Klinik Bd.59 H.59 S.1533 (1964)
- 54) Wildhirt, E., Lindner, H.:
Ist ein mehrfacher Bromthaleintest beim selben
Patienten unbedenklich?
Med. Klinik 59 Nr.43 S.1727 (1964)
- 55) Wildhirt, E.:
Zur modernen Leberdiagnostik.
Therapiewoche 17 S.1024 (1967)
- 56) Wildhirt, E.:
Kann das Risiko vermindert werden?
Ärztliche Praxis Jg.17 Nr.46 S.2386 (1965)
- 57) Winer, B.J.:
Statistical Principles in Experimental Design.
New York 1962 S.105
- 58) Wolf, F., Kinzelmeier, H., Henning, N., Rasold, H.:
Über die Ausnutzung der Nahrung bei Gesunden
und Kranken.
Gastroenterologica 91 S.76 (1959)
- 59) Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 6 S.310 (1965)
- 60) Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 13 S.312 (1965)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. H.J. Dengler, Direktor der Medizinischen Poliklinik der Justus Liebig-Universität Gießen, für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und sein förderndes Interesse an der Arbeit sowie für wertvolle Ratschläge.

Auch Herrn Dipl. Psychologen Dr. phil. Beckmann sei für seine Beratung bei der statistischen Auswertung gedankt.

Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. S. Bettge für die Möglichkeit, im Kreiskrankenhaus Gießen in Lich experimentell zu arbeiten.

Lebenslauf:

Am 19. Januar 1941 wurde ich, Margrit-Maria Sähn, geb. Welzel, als viertes Kind des Regierungsobermedizinalrates Dr. med. Alfons Welzel und seiner Ehefrau Ilse geb. Steffen geboren.

Meine schulische Ausbildung begann im Herbst 1947 mit dem Eintritt in die Grundschule in Erfurt. Nach Absolvierung der acht Grundschuljahre durfte ich die Oberschule besuchen.

Nach unserer gemeinsamen Flucht in die Bundesrepublik im Januar 1957 wurde ich in das Herdergymnasium in Frankfurt/Main aufgenommen. Dort legte ich am 3. März 1961 mein Abitur ab.

Im Sommersemester des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen. Hier bestand ich nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1. November das Physikum. An der gleichen Universität beendete ich im Februar 1967 mein Studium mit dem Staatsexamen.

Die experimentellen Untersuchungen für die vorliegende Arbeit führte ich während meiner Medizinalassistentenzeit während der internen Ausbildung bei Herrn Professor Dr. med. S. Bettge am Kreiskrankenhaus Gießen in Lich durch.

